Aus dem
pathologischen Institut des städt. Krankenhauses
Berlin-Moabit.
Direktor: **Prof. Dr. Rudolph Jaffé.**

Beitrag zur Frage der „atypischen Lymphogranulomatose".

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin,

vorgelegt von
Hildegard Pfennigwerth
aus Berlin.

Tag der Promotion: 1. September 1933.

55

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Gocht.
Referent: Prof. Roessle.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Inhaltsverzeichnis.

Seite

A. Einleitung und Begriff der typischen Lymphogranulomatose (Lgr.) 85
B. „Atypische" Lymphogranulomatose 87
I. In bezug auf die Lokalisation 87
II. In bezug auf den Verlauf 89
III. In bezug auf das mikroskopische Bild 90
a) „Atypische" Fälle durch abweichendes Verhalten der
1. Lymphocyten 90
2. Plasmazellen 90
3. eosinophilen Leukocyten 91
4. Epitheloid- und Riesenzellen 91
α) Übermäßig gehäuftes Auftreten 92
β) Außerordentlich geringe Zahl 93
γ) Morphologische Besonderheiten 94
α') Ähnlichkeit mit Megakariocyten 94
β') Ähnlichkeit mit phagocytierenden Zellen 98
γ') Bestrahlungswirkungen 99
b) Von der Diagnose „atypische" Lymphogranulomatose auszuschliessende Fälle:
1. Aus einer Zellart bestehende Granulome 99
2. Befunde vom Bilde des Morbus Gaucher 100
3. Retikuloendotheliosen u. ä. 100
4. Per exclusionem gestellte Diagnosen 101
C. Zusammenfassung 102

A. Einleitung und Begriff der typischen Lymphogranulomatose (Lgr.)

Die Lymphogranulomatose (Lgr.) ist bis zum heutigen Tage eins der umstrittensten Krankheitsbilder. Nicht allein, dass trotz grosser Mühe der Nachweis eines Erregers dieser Krankheit noch immer nicht gelungen ist (Literatur siehe bei *Schretzenmayr*) und daher immer wieder neue Theorien

über die Ätiologie und Pathogenese auftauchen, auch das makroskopisch-, besonders aber mikroskopisch-anatomische Bild steht immer wieder im Mittelpunkt wissenschaftlicher Diskussionen. *Sternbergs* grosses Verdienst war es, vor 34 Jahren aus dem grossen Sammeltopf der Pseudoleukämien die Lgr. herausgehoben, sie als eine besondere, charakteristische, selbständige Krankheit umrissen und — unter Anerkennung einer grossen Variationsbreite — ein typisches Bild von ihr aufgestellt zu haben. Viele Autoren haben seither *Sternbergs* Ansicht bestätigt und erweitert; doch es liegt eine Reihe von Beobachtungen vor, die von *Sternbergs* gefordertem typischen Bilde abweichen und doch zur Lgr. gezählt worden sind. In dem umfangreichen Schrifttum über Lgr. sind zahlreiche solche Fälle verstreut, und besonders in jüngster Zeit mehren sich die Mitteilungen über „atypische" Lgr. Während die Vorbereitungen zu vorliegender Arbeit getroffen wurden, hat *Sternberg* selbst zu dieser Frage Stellung genommen und weist entschieden den Begriff der „atypischen Lgr." zurück, unter dem Hinweis, dass damit „ein neuer Sammeltopf für alle möglichen Krankheiten geschaffen werde, die mit Lgr. nicht das geringste zu tun haben," und dass solch ein Vorgehen einen grossen Rückschritt bedeute. Ist er auch sehr scharf in der Ablehnung alles dessen, was nicht genau seinem etwas eng begrenzten Postulate einer „typischen" Lgr. entspricht, müsste man also fordern, dass er etwas duldsamer in der Einbeziehung manches der varianten Befunde sein möge, so muss doch bei der Stellung der Diagnose „atypische Lgr." schärfste Kritik gefordert werden. Die Erörterung jener Fälle aber, die bei einwandfreier Zugehörigkeit zur Lgr. Abweichungen vom typischen Bilde zeigen, ist insofern lohnend, als sie zur Klärung der häufig — besonders intra vitam — sehr schwierigen Diagnosestellung als dem letzten Ziel pathologisch-anatomischer Forschung beitragen könnte. Fälle, deren klinische Diagnose auf Lgr. vom Pathologen auf Grund des histologischen Befundes anfangs ausdrücklich abgelehnt wurde, und die sich schliesslich doch als solche erwiesen, sind in der Literatur gar nicht so selten (*Esau*, *Kraus*, *Rieder*).

Bei der eigenen Betrachtung einer grossen Anzahl von Lgr.-Fällen, die in den letzten zwei Jahrzehnten im pathologischen Institut des Krankenhauses Moabit beobachtet wurden, habe ich mich selbst von der grossen Mannigfaltigkeit des mikroskopischen Bildes bei der Lgr. überzeugen können.

Es erscheint mir daher lohnend und gerechtfertigt, die in der Literatur verstreuten Fälle von „atypischer" Lgr. einer kritischen Durchsicht zu unterziehen und sie durch einige Beobachtungen zu ergänzen.

Die Vielheit der Erscheinungsformen der Lgr. wird dadurch um so grösser, als man in den verschiedenen Entwicklungsstadien — uncharakteristisches Frühstadium, vorwiegend zelliges Hauptstadium, bindegewebs- und nekrosereiches Endstadium — doch nur verschiedene Bilder ein und derselben Krankheit vor sich hat, die den Begriff des „atypischen" von vornherein ausschalten. Ferner muss man auch die von mehreren Autoren betonte, unbedingt richtige

Auffassung beachten, dass bei der Lgr. ebenso wie bei der Tuberkulose zwischen mehr exsudativen und mehr produktiven Formen unterschieden werden muss. Von diesen Gesichtspunkten aus habe ich aus ca. 50 Fällen, die mir aus der Sammlung des pathologischen Institutes zur Verfügung standen, lediglich elf ausgewählt, um sie im Rahmen dieser Arbeit als „atypisch" zu erwähnen. Ich will dann versuchen, diesen Begriff der „atypischen Lgr." gegen ihre Nachbargebiete abzugrenzen.

Einer Besprechung von „atypischen" Bildern der Lgr. muss unbedingt eine kurze Schilderung des „typischen" Befundes dieser Krankheit vorausgehen, wie er von *Sternberg* und vielen Autoren nach ihm aus der grossen Zahl beobachteter Fälle allmählich scharf umrissen wurde.

Lgr. ist eine chronisch verlaufende, fieberhafte, zu Anämie, Kachexie und schliesslich ad exitum führende Erkrankung vorwiegend des lymphatischen Apparates, die in vorgeschrittenen Fällen jedoch jedes Gewebe des Körpers ergreifen kann und dementsprechend verschiedene klinische Erscheinungen darbietet. Ihr pathologisch-anatomisches Bild zeigt makroskopisch eine mehr oder weniger starke Vergrösserung einzelner oder aller Lymphknoten, ferner mit Nekrosen einhergehende lymphogranulomatöse (lgr.) Infiltrationen in Milz (Porphyrmilz), Leber und evtl. allen anderen Organen des Körpers. Ihr mikroskopisches Bild als ausschlaggebender Faktor bei der Diagnose Lgr. ist in allen typischen Fällen ein zellreiches, buntes Granulationsgewebe, das ausgezeichnet ist durch Lymphocyten, polymorphkernige und eosinophile Leukocyten, Plasmazellen, Histiocyten, Epitheloidzellen und vor allem durch das Auftreten grosser ein- oder mehrkerniger Zellen mit reichlichem Protoplasma und grossen runden oder ovalen oder mannigfach gestalteten, dunkelfärbbaren Kernen, den sogenannten *Sternbergschen* Riesenzellen.

Letzten Endes ist die Lgr. ein rein histologischer Begriff, und so soll auch nur das mikroskopische Bild einer näheren Betrachtung unterzogen werden. Da die Krankheit jedoch auch atypisch sein kann hinsichtlich ihrer Lokalisation und ihres Verlaufs, so sei der Vollständigkeit halber die von *Abrikossoff* angeregte Einteilung solcher Fälle, soweit sie mir in der überaus grossen Literatur über Lgr. zugängig waren, in einer kurzen Übersicht vorausgeschickt.

B. „Atypische" Lymphogranulomatose.

I. In bezug auf die Lokalisation.

Wie schon erwähnt, befällt die Lgr. vorwiegend die lymphatischen Gewebe, macht aber im Stadium der Generalisation letzten Endes vor keinem Organ des Körpers Halt. Dennoch haben sich die Forscher immer wieder veranlasst gesehen, auf die atypische Lokalisation in *den* Fällen hinzuweisen, wo die Lgr. — scheinbar wenigstens — lokalisiert auftritt und keine oder nur eine geringe Mitbeteiligung der Lymphknoten zeigt, die doch sonst ihren Hauptsitz ausmachen. So finden wir das mehr oder weniger ausschliessliche Befallen-

sein der *Haut* (*Meyeringh, Hoffmann, Jamasaki, Bloch, Königstein*), der *Wirbelsäule* (*Mayr, Düring, Hauck, Naegeli, Terplan* und *Mittelbach*), der *Rippenknorpel* (*v. Koranyi*), des *Knochenmarkes* (*Askanazy*), des *Gehirns* (*Hecker* und *W. Fischer, Ziegler*), der *Dura des Rückenmarks* (*Düring, Eichhorst*), des *Auges* (*Deutschmann, Dutoit, Hirsch, Miller*), des *Ohres* (*Trousseau*), der *Parotis* (*W. Fischer, Naegeli*), des *Nasenrachenraumes* (*Benda, Naegeli*), der *Schilddrüse* (*Schmincke*), des *Thymus* (*Symmers*), des *Ductus thoracicus* (*Benda*), der *Trachealschleimhaut* (*Meyer, Zcepa*), der *Lunge* mit den Erscheinungen der lgr. miliaren Aussaat (*Kuhlmann, Gsell, Hauck, Meyer, Lind Tore*) und der Pneumonia lymphogranulomatosa (*Brandt*), des *Perikards* (*Hecker* und *Fischer, Terplan* und *Mittelbach, Schridde, Palma, Reed, Barrié*), des *Pankreas* (*Martens, Ranzi*), der *Leber* (*Hauck*) und der *Milz* (*Naegeli, Holler* und *Paschkis, Kühnau, Hofbauer*) — beides ganz isoliert oder absolut hervorstechend —, der *Nebenniere* (*Fraenkel*), des *Ureters* (*Fraenkel*), der *Ovarien* (*Beyers*), des *Uterus* (*Schlagenhaufer*), der *Placenta* (*Winkelbauer*), des *Hodens* und *Nebenhodens* (*Galland, Salomon, Claus*), der *Prostata* (*Pratt, Paul* und *Markus, Andreas*). — Gegenüber der früheren Meinung, dass der *Magen-Darmkanal* bei der Lgr. intakt bleibe (*Ziegler, Fabian*), hat sich durch die besondere Beachtung dieser Frage allmählich eine eigene Literatur über die ausschliessliche oder vorwiegende lgr. Erkrankung des Intestinaltraktus ausgebildet, so dass wir hier kaum noch von einer „atypischen" Lokalisation sprechen können. *Helen, Heyden* und *Apfelbach* haben 1927 aus der Weltliteratur 26 Fälle zusammengestellt und drei eigene Beobachtungen hinzugefügt, *Drope* hatte ausserdem noch vier Fälle (*Dürck, Lichtenstein, Urchs, Wallesch*) erwähnt, *Pissarewa* fünf Fälle (*Biebl, Bussi, Pokotilo, Schegolas, Zorini*), *Schretzenmayr* (1929), weitere vier Fälle (zweimal *Terplan, Antonelli* [1926], *Sjövall* [1927] und in der übrigen Literatur verstreut finden sich die Mitteilungen von *Butterfieldt, Ceelen* und *Rabinowitsch, v. Nothafft, Khanolkar*, insgesamt also ca. 46 Fälle. — Schliesslich sind die Fälle als „atypisch" zu erwähnen, bei denen einzelne Lymphknotengruppen isoliert erkranken und daher ein von der Lgr. ganz verschiedenes Krankheitsbild vortäuschen. So berichtet *Düring* von einer epikardialen Drüse, die zu einem walnussgrossen Tumor wurde; *Meyer* beobachtete zwei Fälle von isolierter Erkrankung der portalen Lymphknoten; Fälle von retroperitonealen Tumoren auf Grund lgr. Ly-Knoten sind mehrfach erwähnt (*Esau, Farkas* u. a.). Dass trotz umfangreichen Ergriffenseins *aller* Lymphknoten des Körpers Milz und Leber völlig unbeteiligt bleiben können, berichtet *Mayr*.

Von *eigenen Beobachtungen* kann ich hier folgende Fälle anführen:

Ein der Pneumonia lymphogranulomatosa sehr ähnliches Bild fand sich in dem pathologischen Befund eines 17jährigen jungen Mannes (S. 427/25). Neben ausgedehntem Befallensein von Hals-, Axillar- und Mesenterial-Lymphknoten zeigte fast die ganze rechte Lunge diffus ein gelblichgraues, gleichmäßiges Gewebe. Ein Rest intakten Lungengewebes war nur in einem keilförmigen Stück am unteren Rande des Unterlappens vorhanden. Lufthaltiges Gewebe nirgends sonst zu finden,

der alveoläre Bau völlig verwischt, vielmehr überall an Stelle von Alveolen und Septen diffus verbreitetes lgr. Gewebe.

Einen eigenartigen Lungenbefund zeigt auch die Sektion einer 21jährigen Patientin (S. 378/28). Auch hier waren zahlreiche Lymphknoten von der Krankheit ergriffen, die Milz zeigte typische grauweisse Einlagerungen im Sinne einer Porphyrmilz. Die ganze linke Lunge dagegen war durchsetzt von kleinen tumorartigen lgr. Knollen und Knoten, die nur sehr spärlich Lungengewebe zwischen sich liessen, und welche die Pleura an der Lungenoberfläche teilweise beträchtlich hervorbuckelten.

Der Fall eines 29 Jahre alten Mannes (S. 378/13) zeigte trotz sorgfältiger Durchforschung makroskopisch kaum feststellbares Befallensein weder der Lymphknoten noch der Leber. Im mikroskopischen Bilde dagegen zeigte das letztere Organ ausgedehnte diffuse lgr. Infiltrationen, ohne dass Milz und Lymphknoten annähernd ähnliche Befunde darboten.

Bei dem sehr ausgedehnten lgr. Befallensein fast aller Lymphknoten und der Milz eines 59jährigen Patienten (S. 141/32) fällt besonders die grobknollige, derbe Leber auf, die auf der Oberfläche wie auch auf der Schnittfläche kleinere oder grössere grauweisse Knoten zeigt, z. T. mit centralen nekrotischen Partien. Mikroskopisch finden sich teilweise scharf abgegrenzte, teilweise unregelmäßig abgesetzte Herde lgr. Gewebes mit ausgedehnten Nekrosen. Auch vor der Niere hat die Lgr. in diesem Falle nicht Halt gemacht, vielmehr sieht man auf Ober- und Schnittfläche multiple weissgraue Herde in der Rinden- und Marksubstanz eingelagert.

II. In bezug auf den Verlauf.

Dass die klinischen Erscheinungen und Krankheitsbilder in all den erwähnten Fällen ungewöhnlicher Lokalisation unglaublich vielgestaltig sein können und müssen, ist selbstverständlich. Darüber hinaus gibt es eine ganze Reihe von Beobachtungen, die weder in bezug auf die Lokalisation noch auf das mikroskopische Bild etwas Besonderes bieten, jedoch ein von dem mit Lymphknotenschwellungen, Kachexie usw. einhergehenden chronischen Verlauf der typischen Fälle abweichendes Verhalten zeigen. So sind mehrere ganz akut, d. h. in wenigen Wochen, verlaufende Fälle bekannt geworden, die entweder unter dem *Bilde eines Typhus* (*Reinstorff*, *Fraenkel* und *Much*) verliefen — von *Ziegler* und *Rosenthal* larvierte Lgr. genannt — oder einer *kryptogenetischen Sepsis* (*Schwenkenbecher*, *Nikoleff*, *Heissen*), einer *Myodegeneratio cordis acuta* (*Brunner*, Verlauf in 13 Tagen!), einer *infektiösen Cholangitis* (*Peiser*), einer *generalisierten Lymphdrüsen-Tuberkulose* (*Heissen*) oder einer *lymphatischen Leukämie* (*Hirschfeld* und *Isaac*). Wenngleich auch in vielen der akuten Fälle nicht absolut klar ist, ob sich die ganze Krankheit in der kurzen Zeit abgespielt hat oder ob es sich, wie *Brunner* usw. von den meisten Fällen annehmen, nur um ein Manifestwerden des Stadiums der Generalisation bzw. eine akute Exacerbation der Krankheit handelt, so sind sie doch ihres atypischen Verhaltens wegen erwähnenswert. Durch Arrosion grösserer Gefässe durch lgr. Gewebe kam es in einigen Fällen von *Reinstorff* zu plötzlichen Hämatemesen, die in kurzer Zeit zum Tode führten. — Hat das die Krankheit begleitende Fieber auch meist einen remittierenden Typus, so kann man bei Abweichungen hiervon kaum als von etwas Atypischem sprechen. Interessant ist die von

Rosenfeld beschriebene Erkrankung eines 18jährigen Arbeiters, bei dem sich erst Tage nach einem heftigen Schüttelfrost lgr. Lymphknotenschwellungen zeigten. — Die von *Pel-Ebstein* mitgeteilten Fälle von Rückfallfieber sind nach *Naegeli* grösstenteils als Lgr. entlarvt worden. Dass die Lgr. auch ganz ohne Fieber verläuft, zeigt eine Beobachtung von *Farkas*. Der häufige Verlauf unter dem Bilde eines malignen Neoplasmas bedarf nach dem Gesagten weiter keiner Erläuterung.

III. In bezug auf das mikroskopische Bild.

Letzten Endes ist aber Lgr. ein rein histologischer Begriff (*Lubarsch*). Mag die Lokalisation und der Verlauf der Krankheit noch so vielgestaltig sein; das histologische Bild erst entscheidet, ob wir es wirklich mit einer Lgr. zu tun haben, ob mit ihrer klassischen Form oder mit einem von dieser abweichenden Bilde. — Wie eingangs erwähnt, ist die Anwesenheit von Lymphocyten, Plasmazellen, polymorphkernigen und eosinophilen Leukocyten, Epitheloid- und besonders der *Sternbergschen* Riesenzellen neben dem wechselnden Vorhandensein kleinerer oder grösserer Nekrosen zur Diagnose Lgr. unbedingt erforderlich, in klassischen Fällen in einem mehr oder weniger konstanten Verhältnis.

a) „*Atypische*“ *Fälle durch abweichendes Verhalten.* Jede dieser Zellarten aber kann durch ihre Morphologie, Anzahl und Anordnung ein ungewöhnliches mikroskopisches Bild hervorrufen, so dass sich dadurch „atypische“ Bilder der Lgr. ergeben.

1. *Lymphocyten.* Bezüglich der *Lymphocyten* sind nicht viele Besonderheiten berichtet worden. Ziemlich übereinstimmend wird das lymphatische Gewebe der Lymphknoten als völlig verwischt und durch lgr. Gewebe ersetzt befunden; meist sind mehr oder weniger Lymphocyten inmitten des vielgestaltigen Zellbildes anzutreffen. *Lubarsch* allein berichtet unter Hinweis auf eine ähnliche Beobachtung *Schlagenhaufers* von einem Fall, in dem er die Lymphocyten in der Hauptmasse des lgr. Lungengewebes zunächst ganz vermisste, während Streifen und Haufen grösserer, besonders chromatinreicher Zellen das Bild beherrschten. In einigen mediastinalen und cervicalen Lymphknoten fand er doch endlich ganz vereinzelt kleine Lymphocyten.

2. *Plasmazellen.* Die *Plasmazellen* sind in so wechselnder Menge im lgr. Gewebe anwesend, dass auch hier die Angaben über besonders abweichende Formen gering sind und meist nur die ungewöhnlich grosse oder die überaus geringe Anzahl hervorgehoben werden kann. *Hirschfeld* berichtet über einen Fall, bei dem stellenweise *sehr* grosse Mengen dieser Zellart vorhanden waren. Ähnliches schildern *Vasant Khanolkar* und *Russel*. *Lubarsch* legt an Hand eines Falles, bei dem so gut wie gar keine Plasmazellen zu finden waren, gar keinen Wert auf dieses Mengenverhältnis, da bei der Lgr. wie bei anderen infektiösen Granulomen die exsudativen Vorgänge hinter den produktiven Formen gänzlich zurücktreten können, so dass weder der Befund von Plasmazellen noch der

eosinophil gekörnten Leukocyten als ein unentbehrliches Merkmal der Lgr. anzusehen sei.

Der klinische Verlauf der Lgr. eines mit 56 Jahren verstorbenen Patienten bot das Bild einer latenten Sepsis, ohne die Möglichkeit eines deutlichen Nachweises von lgr. Lymphknoten oder Milzveränderungen. Die Sektion (S. 241/24) zeigte eine mäßige Hyperplasie der cervicalen und retroperitonealen Lymphknoten, die Milz trotz des geringen klinischen Befundes eine beträchtliche Hyperplasie mit Pulpaindurationen. In Schnitten aus den verschiedensten Lymphknoten und aus der Milz fand ich neben spärlichem Vorhandensein von eosinophilen Leukocyten und ab und zu einer Riesenzelle vom Typus *Sternberg* massenhaft Plasmazellen, die teilweise das ganze Bild beherrschten.

3. *Eosinophile Leukocyten.* Die wahrscheinliche Bedeutung der *eosinophilen Leukocyten* wurde schon erwähnt. *Catel* hebt in einem Fall von Lgr. bei einem 2½ Monate alten Säugling den auffälligen Befund von dichten Ansammlungen eosinophiler Leukocyten hervor. *Gsell* u. a. haben Fälle beobachtet, wo bei eifrigem Durchforschen vieler Schnitte keine einzige eosinophile Zelle zu finden war, doch wird ausdrücklich betont, dass diese Befunde keineswegs eine Lgr. ausschliessen. *Urchs* möchte die Eosinophilie gar nicht als primären typischen Bestandteil des lgr. Gewebes aufgefasst wissen, sondern sie als eine rein sekundäre, durch den Gewebsabbau bedingte Erscheinung ansprechen, wohl in Anlehnung an die Deutung der Eosinophilen als einer allergischen Reaktion. Dies ist eine recht zufriedenstellende Erklärung für das so wechselvolle Auftreten der Eosinophilen. *Lubarsch* hat zwar beobachtet, dass sie am reichlichsten in frischen Fällen vorhanden sind, wo von einem wesentlichen Gewebsumbau noch nicht gesprochen werden kann. Möglicherweise handelt es sich hierbei aber um eine Sensibilisierung des Körpers gegen das Eindringen des noch unbekannten Virus selbst, gegen das die Lgr. auslösende Agens, gleichgültig, welcher Natur es sei; die Neigung der Autoren, die Lgr. als Reaktion des lymphatischen Gewebes auf die *verschiedensten* Reize, also nicht nur auf *einen* Erreger, anzusehen, ist ja immer noch sehr gross (nach Pyonephrose, Anginasepsis [*Abrikossoff*], nach Lues, Teerpinselungen usw. [s. *Brandt*]).

Hier kann ich die Befunde von der Sektion eines 26jährigen Mannes erwähnen (S. 683/29), der klinisch und makroskopisch-anatomisch nur mit Zurückhaltung die Diagnose Lgr. stellen liess, da die Lymphknoten nur geringe Vergrösserungen, Leber und Milz gar keine Veränderungen zeigten. Auch mikroskopisch fand sich an den Lymphknoten ein unregelmäßiges Befallensein, doch beherrschten in ihnen wie auch besonders deutlich in multiplen kleinen Herden in der Lunge und auf der Pleura die eosinophilen Leukocyten derart das Gesichtsfeld, dass man erst nach längerer Durchmusterung der Präparate einige der zur Diagnose Lgr. notwendigen Sternbergzellen finden konnte.

4. *Epitheloid- und Riesenzellen.* Mit dem Befund *epitheloider* und vor allem jener grossen, sogenannten *Sternbergschen Riesenzellen*, mit reichlichem Protoplasma, einem oder mehreren, mittelständigen, runden oder ovalen oder mannigfach gestalteten, dunkel färbbaren Kernen steht und fällt nach

Sternbergs Forderung die Diagnose der Lgr. Auch *Lubarsch* und *Harbitz* unterstreichen, dass ohne die Anwesenheit von *Sternbergzellen* allein aus dem Befunde der zahlreichen Wanderzellen die Diagnose Lgr. *nicht* gestellt werden dürfe. Gerade die Wichtigkeit dieser Forderung hat Anlass zu zahlreichen Mitteilungen gegeben über Befunde, die Abweichungen vom Typischen gerade in diesem Punkte ergeben, sowohl was die Menge der gefundenen *Sternbergzellen* als auch ihre Morphologie betrifft.

α) *Übermäßig gehäuftes Auftreten.* Einen über das gewöhnliche Maß hinausgehenden Befund berichten *Hecker* und *Fischer* bei einem Fall, in dem sie förmliche Wucherungen fanden, die fast ausschliesslich aus typischen

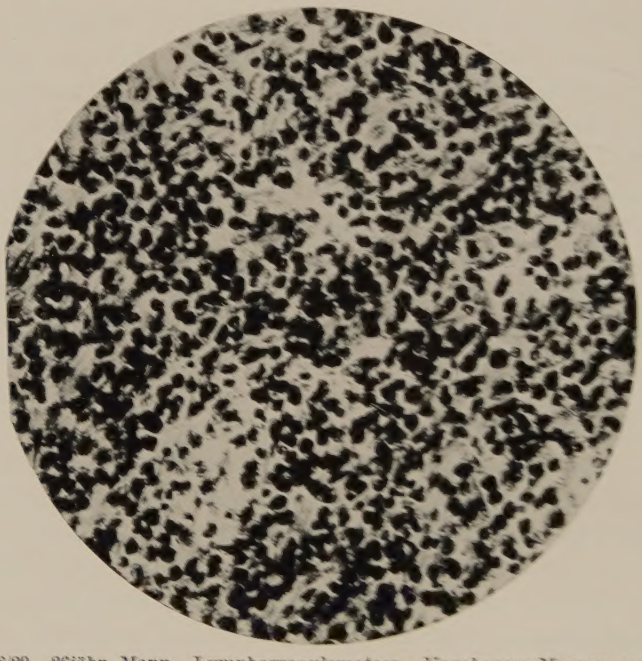

Abb. 1. S. 638/29. 26jähr. Mann. Lymphogranulomatose. Ungeheuere Mengen von eosinophilen Leukocyten.

Sternbergzellen bestanden. Auch *Gsell* erwähnt Fälle von gehäuftem Auftreten der Riesenzellen, ebenfalls weisen *Lubarschs* Fall I und eine Beobachtung von *Hirschfeld* auffallend viele Riesenzellen auf. *Russel* berichtet von einem Fall, bei dem die als *Sternbergzellen* bezeichneten Gebilde an manchen Stellen die Hauptmasse des Gewebes ausmachen.

In dem schon einmal erwähnten Fall eines 57jährigen Patienten (S. 45/32) fand sich in allen untersuchten Organen, d. h. in den hochgradig geschwollenen retroperitonealen Lymphknoten, in den Herden der Leber, der Lunge und der Milz, überall derselbe Befund: ein zellreiches Granulationsgewebe mit massenhaft Riesenzellen von verschiedener Grösse und Aussehen, meist vom Typus *Sternberg;* an manchen Stellen sind bis 30 Sternbergzellen in einem Gesichtsfelde zu zählen, während die eosinophilen Leukocyten deutlich an Zahl zurücktreten.

Bei der Sektion einer 39jährigen Patientin (S. 325/30) fand ich ein nicht annähernd so ausgedehntes Befallensein der Organe wie im vorigen Fall. Die Lunge zeigte keinerlei Veränderungen, auch die Leber bot ausser einer derben Konsistenz nichts Besonderes. Die Herde in einigen Lymphknoten jedoch und in ausgedehnteren Partien der Milz zeigten einen fast ebenso grossen Reichtum an Riesenzellen wie der vorher beschriebene Fall.

β) Ausserordentlich geringe Zahl. Dass auch das Gegenteil der Fall ist, also nur verschwindend wenige Sternbergzellen aufzufinden sind, zeigen andere Fälle. Dass sie sogar ganz fehlen können, wie man in einigen Arbeiten ausgesprochen findet, wurde den eingangs gemachten Erörterungen ganz widersprechen.

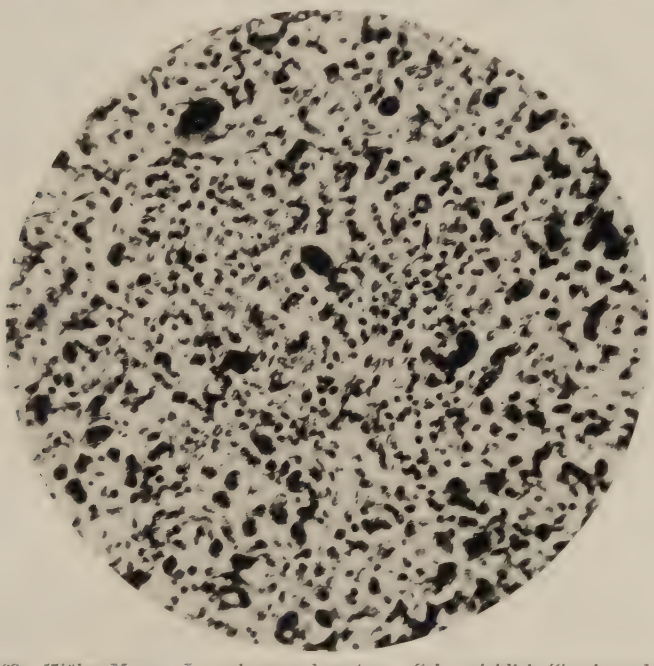

Abb. 2. S. 45/32. 57jähr. Mann. Lymphogranulomatose. Sehr reichlich *Sternbergsche* Riesenzellen meist von typischem, teilweise auch atypischem Aussehen.

Tatsächlich sind in solchen Fällen aber doch ganz vereinzelt entweder typische *Sternbergzellen* oder solche zu finden, die ihnen sehr nahe stehen dürften, wie *Gsell* welche schildert, denen mit ihrem centralen, chromatinreichen, vielförmigen und oft etwas gelappten Kern nur das Grössenausmaß zur typischen *Sternbergzelle* fehlt. Immerhin ist seine Behauptung wenigstens erwähnenswert, wonach Fälle mit vollständigem Fehlen von Sternbergzellen sicher vorkommen sollen (!), wie es auch *Catel* bei Befunden von reichlichem Gehalt an eosinophilen Zellen erwähnt. *Pissarewa* geht sogar so weit, zu sagen, dass „das Vorhandensein von *Sternbergschen* Zellen heute nicht mehr obligatorisch ist".

Das sehr spärliche Vorhandensein von Sternbergzellen konnte auch ich mehrfach beobachten, am deutlichsten wohl im Falle S. 201/24, wo neben sonst typischem Befund von Lymphocyten, Plasmazellen, eosinophilen Zellen,

kleinen Nekrosen erst nach sehr langem Suchen eine Riesenzelle vom *Sternberg*-Typ zu finden war.

γ) *Morphologische Besonderheiten. Gsell* wies schon darauf hin, dass die Sternbergzellen in atypischen Fällen starken Wechsel in der Grössenausdehnung und Morphologie der Kerne aufweisen. Diese mannigfachen Variationen sind die Veranlassung zu Publikationen über atypische Formen dieser Zellen und zu Vergleichen mit anderen Zellsorten.

α') *Ähnlichkeit mit Megakariocyten.* Obwohl es sehr unwahrscheinlich ist, dass die *Sternbergschen* Riesenzellen zu den Blutbildungsstätten eine direkte Beziehung haben — wie es noch *Helene Freifeld* aufrecht erhält — sondern dass sie nach den Forschungen von *Graetz, Ceelen* und *Rabinowitsch, Lubarsch* usw. sicher vom Endothel der Blutgefässe abstammen, sind sie doch häufig mit den Megakariocyten des Knochenmarks verglichen bzw. identifiziert worden. So beschreibt *Hirschfeld* in zwei Fällen Zellen, die den Megakariocyten des Knochenmarks ähnlich sind, obwohl sich sonst das Gewebe aus den typischen Bestandteilen des Lymphogranuloms zusammensetzt, und es sich zweifellos hier um etwas veränderte Sternbergzellen handelt. — Hierher gehört auch *Beitzkes* Demonstration eines megakariocytischen Granuloms, das *Sternberg* selbst unter die Lgr. eingereiht hat. Auch *Düring* findet auffallende Ähnlichkeiten mit den Knochenmarksriesenzellen, obwohl die morphologischen Verhältnisse nicht ganz übereinstimmen. Auch *Fabian* findet in seinem 1909 beschriebenen Fall den Megakariocyten ähnliche Riesenkernzellen, dagegen nur vereinzelt eigentliche mehrkernige Riesenzellen.

Auch einige selbstbeobachtete Fälle zeigen ähnliches:

Die Untersuchung des Falles S. 378/28 zeigt erst nach Durchmusterung zahlreicher Drüsen und anderer Organe in einem kleinen Lymphknoten ein Granulationsgewebe, das zwischen zahlreichen Rundzellen eine grosse Menge von Riesenzellen aufweist. Diese schwanken in ihrer Grösse bis zum 8—10fachen der kleinen Zellen. Der Kern ist mitunter rund, vielfach aber ausgesprochen gelappt, so dass diese Zellen geradezu an unreife Blutzellen erinnern. — Auch der Fall S. 956/30, der nach dem klinischen Verlauf und dem sonstigen pathologischen Befund einwandfrei eine Lgr. darstellt, zeigt einen hierher gehörigen Befund. Abgesehen von der schon erwähnten ausserordentlich grossen Anzahl der Riesenzellen weisen sehr viele von ihnen nicht mehrere, sondern einen grossen, tiefgebuchteten Kern auf, der nur wenig Zellprotoplasma übrig lässt. Auch die Wucherungen in Leber und Milz zeigten gleiche Zusammensetzung. Ein gleichfalls hierher gehöriger Fall (S. 117/30), nicht nur „atypisch" in seinem pathologisch-anatomischen Befund, sondern auch bemerkenswert wegen seiner Vorgeschichte und seines klinischen Verlaufs, sei ausführlich mitgeteilt. Herrn Geheimrat Prof. Dr. *Zinn* möchte ich an dieser Stelle für die liebenswürdige Überlassung der Krankengeschichte und Genehmigung zur Veröffentlichung derselben meinen besten Dank sagen.

R. L., 49jähriger Ingenieur.

Aus der Anamnese:

Im Kriege als Soldat auf dem Balkan, erst Bulgarien, dann Serbien. Dort wird Milzschwellung festgestellt, die Patient keine Beschwerden macht. 1916 dort wegen dreiwöchiger fieberhafter Erkrankung im Lazarett Nisch. Fieber anfangs

40°, fiel allmählich auf 38°, war tagsüber in gleicher Höhe. Mit dem Absinken des Fiebers verschwand eine Schwerhörigkeit, die mit Beginn der Krankheit aufgetreten war. Im Blut wurden bei mehrmaliger Untersuchung keine Erreger gefunden. Aus dem Verlauf der Temperaturkurve wurde die Krankheit mit „Typhus" benannt. Seit dieser Zeit nicht ernstlich krank gewesen.

Drei Wochen vor Aufnahme ins Krankenhaus Drüsenschwellung am Kieferrand und Hals, nicht schmerzhaft. Starke Schweisse und Temperatur von 38,5° bis 39,0°. Obwohl sich Patient nicht wohl fühlt, arbeitet er zunächst weiter. Da sich Patient sehr matt fühlt, legt er sich am 24. Januar zu Bett und hält die Erkrankung für eine Grippe; nachts allgemeine Unruhe, Schlaflosigkeit, Nase verstopft, dumpfes Druckgefühl auf der Nasenwurzel und über der Stirn. Kurze Zeit blutig-wässeriges Sekret aus der Nase. Da die Beschwerden nicht weichen wollen und dem behandelnden Arzt die Diagnose unklar erscheint, Einweisung des Patienten in die innere Abteilung des Krankenhauses Moabit (Geh. *Zinn*).

Aus dem *Aufnahmebefund* (28. Januar 1930):

Mittelgrosser, gut genährter Patient mit fieberhaft glänzenden Augen. Haut genügend durchblutet, nicht besonders gerötet. Subikterus der ganzen Haut. Etwas benommener Gesamteindruck. Schwerhörigkeit, angeblich erst seit Einsetzen des Fiebers. Am Kieferrand links in der Submaxillardrüsengegend eine alte derbe Drüse. Mehrere frische Drüsenschwellungen am Kieferrand, am Sternocleidomastoideus und supraclaviculär, weich, nicht schmerzhaft.

Axillen und Inguinalgegend frei.

Kopf: Zunge belegt, Rachen und Tonsillen frei.

Thorax: o. B.

Abdomen: Im ganzen vorgewölbt und aufgetrieben. Hepar handbreit vergrössert, wenig derb, glatt. Lien überragt handbreit den Rippenbogen, bei Palpation etwas empfindlich.

Urin: Albumen + Urobilinogen
Saccharum — Urobilin

Bilirubin: Spuren.

Sediment: Leukocyten, Epithelien, Harnsäurekristalle.

Aus dem *Verlauf:*

29. Januar. Patient nachts sehr unruhig, trotz Veronal. Grosse Mattigkeit. Halslymphdrüsen zurückgegangen, nicht mehr tastbar. Temperatur: 39°. Hals-, Nasen- und Ohrenuntersuchung: o. B. Durchleuchtung: Cor etwas gross, Aorta verbreitert, keine Drüsenschwellungen nachweisbar. Blutbild: Hb. 95%, Erythrocyten 4 Millionen, Leukocyten 1450, Jugendliche 2, Stabkernige 10, Segmentkernige 18, Lymphocyten 69, Monocyten 1.

30. Januar. Geringe Erholung. Starke Schweisse. Temperatur um 38,0°. Leber- und Milzbefund unverändert. Für das Fieber bisher keine Ursache gefunden. Keine Malariaerreger im dicken Tropfen. Blutsenkung: 15/33. Blutbild: Leukocyten 1650, Jugendliche 3%, Stabkernige 6%, Segmentkernige 31%, Lymphocyten 58%, Monocyten 3%. WaR negativ.

31. Januar. Patient wieder unruhiger. Diazo —, Bilirubin +, Urobilin +. Sputum: Keine Tb.-Bacillen, keine Mykosen. Blut in Galle: Steril. Blutaussaat: Keine pathogenen Keime. Blut: Typhus, Paratyphus A und B, Bang negativ.

1. Februar. Patient ist erschöpft. Erbrechen. Temperatur 38,3°.

2. Februar. Patient nachts sehr unruhig, nach Luminalinjektion leidlicher Schlaf. Am Tage Temperaturanstieg auf 40°, Herz- und Kreislaufschwäche. Exitus letalis.

Klinische Diagnose völlig unklar. Es wurde an akute Aleukämie, Malaria, Kala Azar, Typhus, Lymphogranulomatose, Lymphosarkom gedacht.

Auszug aus dem *Sektionsprotokoll* (S. 117/30).

Nirgends vergrösserte *Lymphknoten.*

Milz: Maße: 28:17:8; Gewicht 2060 g. Milz gross, mit dem Netz verklebt weich, brüchig, Schnittfläche rot, dunkel, Pulpa etwas hervorquellend. Keine Einlagerungen.

Leber: Gross, Oberfläche glatt, mit zahlreichen kleinen und kleinsten bis höchstens linsengrossen, unscharf begrenzten roten Punkten. Auch auf der Schnittfläche sind diese erkennbar, meist aber sehr klein, oft kaum sichtbar.

Alle anderen Organe: o. B.

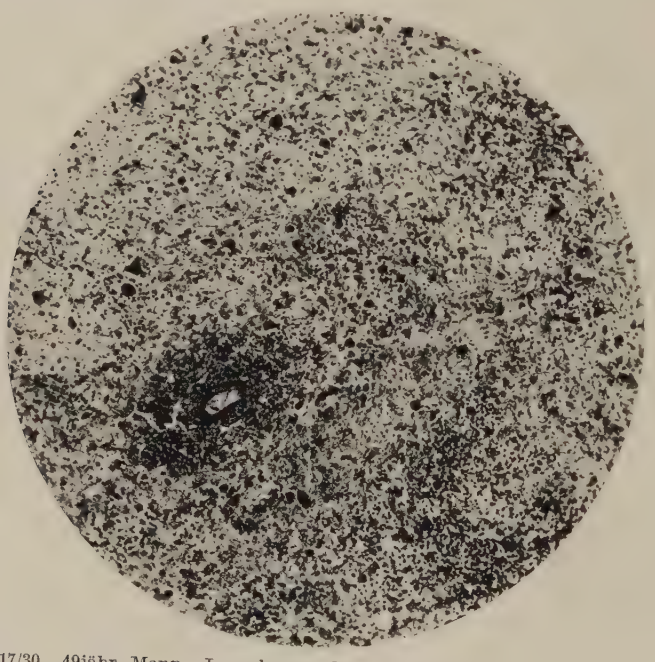

Abb. 3. S. 117/30. 49jähr. Mann. Lymphogranulomatose. Massenhaft atypische Riesenzellen.

Mikroskopischer Befund.

Lymphknoten: Kapsel überall glatt und erhalten, Struktur verwischt, das lymphoide Gewebe ersetzt durch ein nicht sehr dichtes Zellgemisch, das vorwiegend aus kleinen runden Zellen besteht, von der Grösse der Lymphocyten etwa, doch mit nicht so stark gefärbten, meist kantigen Kernen. Hin und wieder typische Lymphocyten, vereinzelt eosinophile Leukocyten und grössere, blasige, histiogene Wanderzellen, keine Epitheloidzellen, keine Plasmazellen. Unregelmäßig verstreut und oft sehr zahlreich grosse, vielgestaltige Zellen, teilweise vom typischen *Sternbergzellenbau* mit mehreren, im Zentrum der Zelle übereinander geschobenen Kernen und einem mehr oder minder reichlichen Protoplasmahof ringsum, zum grösseren Teil mit *einem* grossen, vielfach gelappten, fast bizarren Kern, den Megakariocyten des Knochenmarks sehr ähnlich. Diese Riesenzellen beherrschen durchaus das mikroskopische Bild, in wechselnden Abständen sieht man bei mittlerer Vergrösserung (Leitz, Obj. 6, Okul. 4) etwa 7—10 in einem Gesichtsfeld.

In der *Leber* zahlreiche Zellherde, genau so zusammengesetzt wie oben beschrieben, doch treten die Riesenzellen nicht so sehr hervor und zeigen vielfach typischen Typus *Sternberg*.

Die *Milz* zeigt durchweg den gleichen Bau wie die Lymphknoten.

Die Niere bietet stark degenerative Veränderungen an den Harnkanälchen im Sinne einer Nephrose dar, doch keinerlei Zelleinlagerungen.

Die anderen Organe o. B.

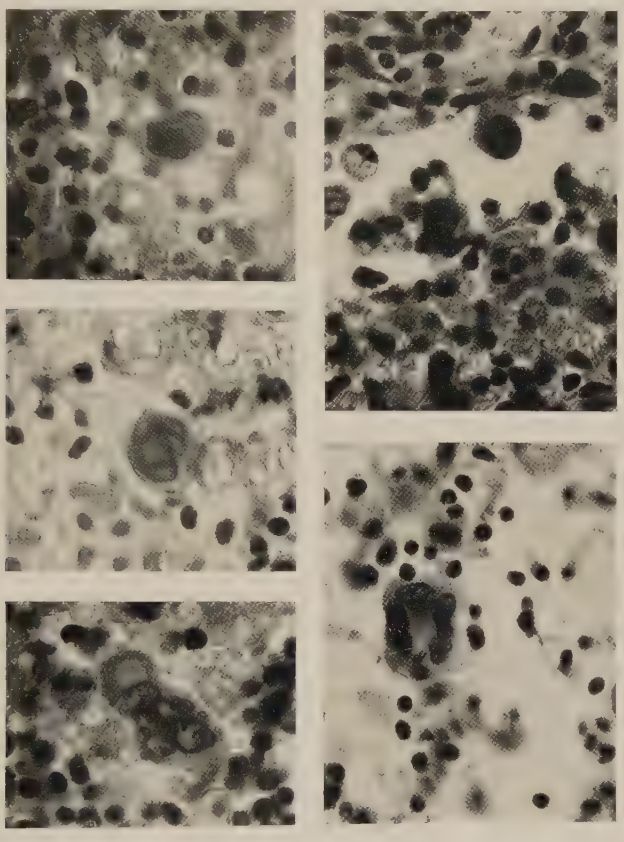

Abb. 4. S. 117/30. Einzelne Riesenzellen aus Abb. 3.

Die intra vitam nicht zu stellende Diagnose konnte auch durch den makroskopischen Sektionsbefund noch nicht geklärt werden; erst das mikroskopische Bild gab Handhaben, die zur Klärung des Falles führen konnten. Die Vermutung der akuten Aleukämie schied durch den an Lymphocyten armen Befund von Lymphknoten, Milz und Leber sofort aus. — Spricht schon der klinische Verlauf und das völlige Fehlen von Plasmodien in sorgfältig untersuchten Blut- und Organausstrichen gegen Malaria, so ist auch mikroskopisch in der Milz nirgends die jener Krankheit eigene Hyperplasie von Pulpa und Lymphknötchen, die zur Induration führende Hyperplasie und Pigmentierung des Stromas zu finden. Dasselbe gilt von der Vermutungsdiagnose *Kala-Azàr*,

da von einer Pulpahyperplasie keine Rede sein kann und trotz sorgfältigsten Suchens Parasiten nicht gefunden werden konnten. Den Verdacht eines Lymphosarkoms zerstreut der Befund der intakten Lymphknotenkapseln, das nirgends zu findende infiltrierende Wachstum und nicht zuletzt das spärliche Vorhandensein von Lymphocyten. Auch der wegen des klinischen Verlaufs am ehesten zu stellenden Diagnose Typhus mit einfach entzündlicher Hypertrophie des lymphatischen Apparates widerspricht das in Lymphknoten, Milz und Leber beobachtete histologische Bild und die völlige Intaktheit des Magen-Darm-Traktus.

Der mikroskopische Befund vielmehr mit der gewissen Buntheit der Zellelemente-Rundzellen, Lymphocyten, Histiocyten, eosinophile Leukocyten, *Sternbergsche* und diesen ähnliche Riesenzellen — führt zur Diagnose einer atypischen Lymphogranulomatose, unter den Gesichtspunkten, wie sie eingangs dargelegt wurden. Der mit der Schwellung der Kieferwinkel- und Halslymphknoten beginnende akute klinische Verlauf mit vorwiegender Beteiligung der Milz gleicht in ausserordentlich vielen Zügen dem von *Heissen* mitgeteilten Fall, dessen klinische Wahrscheinlichkeitsdiagnosen kryptogenetische Sepsis, Typhus usw. auch erst durch den mikroskopischen Befund eines Lymphogranuloms richtig gestellt werden konnte. Wie wir erörterten, ist die Buntheit des Zellbildes die eine Hauptbedingung zur Diagnose Lgr., wobei in atypischen Fällen freilich die eosinophilen und Plasmazellen zuweilen zurücktreten können. Ausschlaggebend jedoch ist die Anwesenheit typischer Riesenzellen vom Typus *Sternberg*, welche, wie ich zu zeigen versuchte, in ihrer Anzahl und Morphologie gewissen Variationen unterworfen sind.

β′) Ähnlichkeit mit phagocytierenden Zellen. Auch als phagocytierende Zellen werden die *Sternbergschen* Zellen mehrfach besonders hervorgehoben. *Reinstorff* fand in seinem Fall 1 inmitten typischen Granulationsgewebes mit Lymphocyten, Leukocyten, Plasmazellen, Eosinophilen und Epitheloidzellen solche Riesenzellen, die dem Sternbergtyp entsprachen, daneben andere, die ausgesprochen phagocytierende Eigenschaften besassen und teilweise bis 30 Einschlüsse unbekannter Herkunft enthielten. Desgleichen schildert *Brandt* Riesenzellen, die vom Sternbergtypus etwas abweichen, Pseudopodien zeigen und phagocytierende Eigenschaften entfalten. Wie weit freilich die Beobachtung *Mercks*, der Tallophytensporen im lgr. Gewebe gefunden haben will, hierher zu rechnen ist, ist schwer zu entscheiden. Vielmehr ist es wahrscheinlich, dass es sich in manchen dieser Fälle wohl um Fremdkörperriesenzellen handeln mag, wie es in der später zu erwähnenden Arbeit von *Thiemer* wohl der Fall ist.

Der von mir beobachtete, wegen seines ausgedehnten Leberbefundes bei sonst relativem Verschontsein aller anderen Organe erwähnte Fall S. 378/13 scheint auch hierher zu gehören. Neben sonst typischem Granulationsgewebe und einigen *Sternbergschen* Riesenzellen vom meist beobachteten Typus sieht man vereinzelt Zellen von sehr beträchtlicher Grösse, deren Kern sehr dunkel

gefärbt ist im Verhältnis zu den anderen Zellen und die im Protoplasma kleine, nicht recht definierbare Einschlüsse aufweisen.

γ') *Bestrahlungswirkungen.* Schliesslich bleiben noch jene atypischen Veränderungen der Sternbergzellen und des lgr. Gewebes überhaupt zu besprechen, die durch die heutzutage übliche Bestrahlungstherapie hervorgerufen werden. Nach *Lubarsch* besteht die nach Röntgenbestrahlung unzweifelhaft starke Veränderung des lgr. Gewebes hauptsächlich darin, dass eine Schrumpfung der Epitheloid- und Sternbergzellen und eine Zunahme der Bindegewebsfasern erfolgt. Wahrscheinlich ist auch die von ihm im Falle 1 ausgeprägte Hyperchromatose und Pyknose der Zellkerne Folge wiederholter Bestrahlungen, wie *K. Mayer* (zit. nach *Urchs*) ähnliche Beobachtungen nach Röntgenbestrahlung mitteilt.

Einige der merkwürdigen Zellformen in unserem schon erwähnten Fall S. 956/30 dürften auch hier die Ursachen ihrer Formveränderung haben; denn bei dem sehr langsam schleichenden Verlauf der Krankheit hat die Patientin sich mehreren Röntgenbestrahlungskuren unterworfen. Das erste Auftreten lgr. Lymphdrüsenschwellungen an Kieferwinkel und Hals war durch sechs Röntgenbestrahlungen innerhalb drei Wochen derart gebessert worden, dass die Patientin sich über ein halbes Jahr ohne jegliche Zeichen der Krankheit vollkommen wohl fühlte. Bei erneutem Auftreten der Krankheit wurde die Patientin im Krankenhause wiederum mehrfach mit Röntgen bestrahlt.

b) *Von der Diagnose „atypische" Lgr. auszuschliessende Fälle.* In allen bisher erwähnten Fällen ist man zweifellos berechtigt, von „atypischer" Lgr. zu sprechen; denn es wird damit kein neues Krankheitsbild geschaffen, noch werden unklare Fälle einfach mit dieser Diagnose belegt, sondern es werden damit nur Besonderheiten in den an sich eindeutigen Befunden hervorgehoben. Trotz gewisser Abweichungen sind doch die anfangs erwähnten Bedingungen zur Stellung der Diagnose Lgr. erfüllt. In der Literatur finden sich aber eine ganze Anzahl Fälle, die dies nicht tun und die deshalb vom eigentlichen Gebiet der Lgr. abzugrenzen sind.

1. *Aus einer Zellart bestehende Granulome.* Nach der Forderung eines vielgestaltigen Zellbildes scheiden zunächst alle Befunde aus dem Begriff der Lgr. aus, deren mikroskopisches Bild sich nur aus einer Sorte derjenigen Zellen zusammensetzt, die zwar als Teilbestandteile zur Lgr. gehören. Dazu ist das von *Maresch* beschriebene plasmacelluläre Lymphogranulom zu rechnen, bei dem alle Knoten in gleicher Weise nur aus Plasmazellen zusammengesetzt sind, und nur ganz vereinzelt Lymphocyten zu finden sind. In gleicher Weise ist *Vogts* Granulomatosis plasmacellularis hier zu erwähnen, wo die Lymphknoten des Halses und der Axilla nur aus Plasmazellen zusammengesetzt waren. Ebenso steht es in den von ihm erwähnten Berichten einer Pseudoleukämia plasmacellularis von *Foà* und *Micheli*. *Kusunoki* und *Frank* haben auch Bildungen in der Schleimhaut des Nasenrachenraumes und in den Hals-

lymphknoten beschrieben, die ausschliesslich aus Plasmazellen bestanden und *Terplan* und *Mittelbachs* Fall 20 eines fibrös-plasmacellulären Granuloms und die unter Fall 21 beschriebene reticulo-plasmacelluläre Form dürften hierher gehören.

Auch andere Zellarten führen zu solchen Bedingungen: *Glanzmann* berichtet von einem Tumor, der wesentlich aus epitheloiden Zellen zusammengesetzt war, „während das ausserordentlich polymorphe Bild, das man sonst bei Lgr. findet, nicht vorhanden war".

In zwei Fällen von *Ceelen* und *Rabinowitsch* (Fall 18 und 19) handelt es sich um eine Zellgewebswucherung in den Lymphknoten aus ganz gleichmäßig gebildeten Elementen vom Charakter der Lymphogonien.

Das von *Beitzke* berichtete, dem Namen nach scheinbar hierher gehörige megakariocytische Granulom ist jedoch wegen seines sonst vielgestaltigen Zellbildes, in dem nur die Megakariocyten ähnlichen Zellen besonders *vorherrschen*, von *Sternberg* selbst der echten Lgr. zugerechnet und darum schon erörtert worden.

2. *Befunde vom Bilde des Morbus Gaucher.* Von der Lgr. sind weiter diejenigen histologischen Befunde abzusondern, die dem Zellbild der *Gaucherschen* Krankheit nahe stehen. Zwar behauptet *Sahli*, dass die meisten Fälle von *Gaucherscher* Megalosplenie nach seiner Ansicht nichts anderes sind als eigenartige Lymphogranulomatosen. Dem widersprechen die Angaben *Goldschmidts* und *Isaacs*, wobei es sich beim Morbus Gaucher um eine ausschliessliche Wucherung lipoid- und farbstoffspeichernder Reticulumzellen handelt (Lit. über Morbus Gaucher siehe bei *Pick*). Wie schwer freilich die Diagnosestellung in manchem dieser Fälle zu sein scheint, mag der Hinweis auf jenen Pathologenkongress beleuchten, auf dem *John Miller* Präparate einer „isolierten Lipoidzellen-Hyperplasie der Lymphdrüsen" vorwies, die *Sternberg* und andere Pathologen sogleich der Lgr. einreihten.

3. *Reticuloendotheliosen u. ä.* Weiter sind von der Lgr. alle jene Krankheitsbilder zu trennen, die durch eine einfache Hyperplasie der Reticulum- und Endothelzellen gekennzeichnet sind und in den Formen der Systemerkrankungen als Reticuloendotheliosen trotz mehrfachen Widerspruchs gegen diese Bezeichnung (*Sternberg* u. a.) in der Literatur immer zahlreicher auftauchen. Hierher zu rechnen sind zweifellos die beiden von *Abrikossoff* besprochenen Fälle mit einer Hyperplasie der retikulären Zellen (Fall 1), wobei „keine Spur von *Sternbergschen* Riesenzellen erwähnt wird", und wo eine ausgesprochene gigantocelluläre Hyperplasie der Sinusendothelien (Fall 3 und 5) herrscht mit Bildung zahlreicher Riesenzellen von verschiedenem Aussehen und Grösse; *Goldschmidt* und *Isaac* heben dies bei einer Endothelhyperplasie als Systemerkrankung besonders hervor. Auch der von *Feller* demonstrierte Fall eines atypischen Lymphogranuloms, dessen gewucherte Zellen sich durch ihren grossen blasigen Charakter auszeichnen und lebhaft an Reticuloendothelzellen

erinnern, gehört wohl in diese Gruppe, obwohl sich makroskopisch in der Milz lymphogranulomähnliche Einlagerungen fanden. Dieser Befund ist zwar nicht beweisend für eine Lgr.; denn einerseits gehört die Porphyrmilz zwar zum klassischen makroskopischen Bilde der Lgr., ist jedoch keineswegs konstant, andererseits sind Fälle beschrieben worden, wo der Porphyrmilz ähnliche nekrotische Einlagerungen in der Milz gefunden wurden, obwohl andere Erkrankungen vorlagen. So berichtet *Glanzmann* von solchen rundlichen, gelbweissen Flecken und Knoten in der Milz bei dem von ihm beschriebenen Fall einer lymphatischen Endotheliomatose, die er dem Morbus Gaucher an die Seite stellen möchte.

Auch *Reinstorffs* Fall 2 gehört wohl hierher; denn obwohl von einer entzündlichen Grundlage die Rede ist, steht die Proliferation des histiocytären bzw. reticuloendothelialen Systems absolut im Vordergrunde. — Das von *Goldschmidt* und *Isaac* neu aufgestellte Bild der ausschliesslichen Wucherung der Endothelzellen (als Analogon zur *Gaucher-Schlagenhauferschen* Erkrankung mit alleiniger Hyperplasie des reticulären Apparates) verdient hier besonderer Erwähnung. Beachtlich ist die Beschreibung der in ungeheurer Zahl auftretenden Riesenzellen (54 in einem Gesichtsfeld), die aber nirgends *Sternberg*- und *Langhanszellen* gleichen, sondern „etwas abgeplattete Protoplasmaklümpchen darstellen mit einem oder mehreren Kernen von Flaschen- oder Hakenform". Auch *Akiba* sondert den von ihm beobachteten, dem Fall *Letterers* sehr ähnlichen Befund mit einer ausgesprochenen Wucherung von Reticulumzellen in allen untersuchten Abschnitten des lymphatischen Apparates gleich von der Lgr. ab. Ganz ablehnend freilich gegen alle diese beschriebenen Beobachtungen von Retikulosen und Endotheliosen als Erkrankungen eigener Art verhält sich *Brandt*, der diese Erscheinungen nur als Reaktion auf andere Organismusstörungen gelten lässt, die sich nur durch ihre Stärke unterscheiden und denen die Lgr. als schwerste Form zuzurechnen ist.

4. *Per exclusionem gestellte Diagnosen.* Die Diagnose, auf Lgr. ohne irgendwelche sicheren Merkmale nur darum zu stellen, weil man die Erkrankung unter keins der bisher bekannten Bilder einreihen konnte, ist natürlich nichts weniger als statthaft und schon von *Sternberg* scharf abgelehnt worden. Seinen Fall 3 bezeichnet *Abrikossoff* selbst nur mit grosser Vorsicht als „atypische Lgr.", da nur die vorhandenen Nekroseherde und die fibrösen Umwandlungen ohne weitere typische histologische Merkmale zu der Diagnose geführt haben; bestand histologisch doch grosse Ähnlichkeit mit den Veränderungen vom Typus eines Lymphangioendothelioms. Auch der Fall 4, der zwar klinisch eine deutliche Lgr. zu bieten scheint, dem histologischen Bild nach aber eher ein Endotheliom des lymphatischen Systems sein mag, wird nur deshalb mit der Diagnose „atypische Lgr." belegt, weil der über fünf Jahre gehende lange Verlauf der Krankheit bei ganz gutem Befinden des Patienten gegen ein malignes Neoplasma spricht. Allen diesen Fällen fehlt, so betont *Abrikossoff*, zur typischen Lgr. die entzündliche Wucherung von Granulationsgewebe, und

dieses Diagnosestellen per exclusionem hält er für sehr bedenklich. — Auch die Form eines Analogieschlusses muss mit grosser Vorsicht bewertet werden. So wollen *Ceelen* und *Rabinowitsch* ihre Fälle 18 und 19, in denen es sich um gleichmäßige Zellwucherungen handelt, bei denen nur ganz spärliche Zeichen eines Granulationsgewebes vorhanden sind, und obendrein typische Riesenzellen gänzlich fehlen, als am ehesten der Lgr. zugehörig betrachten; sie tun es mit Rücksicht auf eine andere Beobachtung (Fall 12), wo in einem Lymphknoten ein ähnlicher Befund wie der beschriebene, in einem anderen dagegen typische lgr. Wucherungen festgestellt wurden. — Die Beweisführung per exclusionem der *Helene Freifeld* ist schon von *Sternberg* ausdrücklich abgelehnt worden. Ebenso abwegig scheint die von *Thiemer* geführte Begründung der Diagnose Lgr. seines Falles zu sein. Es wird da zwar ein Granulationsgewebe geschildert, das besonders reich an Plasmazellen ist und auch „vereinzelt grosse Riesenzellengebilde mit eigentümlich traubigen oder geflechtartigen Kernen vom Typus der Sternbergzellen" aufweist. Andererseits wird das Vorhandensein massenhafter Fremdkörper geschildert, von denen nicht mit Sicherheit zu sagen ist, was sie eigentlich sind. Es wird der Schluss gezogen, dass demnach das ganze Gewebe als Fremdkörper-Granulationsgewebe zu deuten sei, als reaktive Entzündung gegenüber den unbekannten Partikeln. „Trotzdem" wird dennoch zum Schluss behauptet, „ist die Diagnose bei dem sehr typischen Verhalten und zelliger Zusammensetzung mit Sicherheit auf Lgr. zu stellen." Das scheint ein Widerspruch in sich zu sein; denn bei der echten *Sternbergschen* Lymphogranulomatose handelt es sich aller Wahrscheinlichkeit nach doch um eine infektiöse Erkrankung sui generis, die ja zwar isoliert am Magen auftreten kann, wie im vorliegenden Fall, aber doch unabhängig ist von problematischen Fremdkörpern, oder aber es handelt sich tatsächlich um Fremdkörper-Granulationsgewebe, hat dann aber nicht das geringste mit der echten *Sternbergschen* Lgr. zu tun. Diese letzte Vermutung wird noch dadurch gestützt, dass bei einer Untersuchung benachbarter Lymphknoten des kleinen Netzes keinerlei Entzündungserscheinungen und nirgends das Bild lgr. Gewebes gefunden wurde.

C. Zusammenfassung.

Zusammenfassend ist also zu sagen, dass die Diagnose Lymphogranulomatose trotz ihrer grossen Variationsbreite gebunden ist an die Anwesenheit von Lymphocyten, Plasmazellen, polymorphkernigen und eosinophilen Leukocyten, Epitheloid- und besonders der *Sternbergschen* Riesenzellen und dem mehr oder weniger wechselnden Vorhandensein kleinerer und grösserer Nekrosen. Wenn in manchen Befunden das eine oder andere der erwähnten Merkmale ein besonderes Verhalten zeigt, ohne doch das Gesamtbild entscheidend zu ändern, ist es berechtigt, diese Fälle als „atypisch" herauszuheben. Alle anderen Fälle aber, die mit der Zusammensetzung ihres Zellbildes aus einer einzigen Zellart, mit ihrer Zugehörigkeit zum Bilde des Morbus Gaucher, zu den Reticuloendo-

theliosen oder zu anderen, heute vielleicht noch nicht bekannten Krankheitsbildern von dem geforderten scharf umrissenen Bilde der Lymphogranulomatose abweichen, sind von dem Begriff der „atypischen" Lymphogranulomatose streng abzusondern.

Literaturverzeichnis.

1. *Abrikossoff:* Über den Begriff der atypischen Lgr. Virchows Arch. **275**, 505 (1930). — 2. *Akiba:* Über Wucherung des Redikulo-Endothels. Virchows Arch. **260**, 262. — 3. *Andreas:* zit. nach Schretzenmayr. — 4. *Askanazy:* Lgr. des Knochenmarks. Verh. dtsch. path. Ges., Jena 1921, 78. — 5. *Barié:* zit. nach Mayr. — 6. *Beitzke:* Demonstration von Präparaten eines multiplen megakariocytischen Granuloms. Verh. dtsch. path. Ges., 13. Tagung 1909. — 7. *Benda:* Lgr. des Ductus thoracicus. Zbl. Path. **37**, 224 (1925). — 8. *Beyers:* zit. nach Mayr. — 9. *Bloch:* zit. nach Düring. — 10. *Brandt:* Beitrag zur pathol. Anatomie der Lgr. Virchows Arch. **272**, 2, 400 (1929). — 11. *Brunner:* Atypische Lgr. Wien. klin. Wschr. **34**, 960 (1925). — 12. *Butterfieldt:* zit. nach Mayr. — 13. *Catel:* Beitrag zur Klinik der Lgr. Mschr. Kinderheilk. **36**, 337 (1927). — 14. *Ceelen* und *Rabinowitsch:* Lgr. Z. Tbk. **27**, 175. — 15. *Claus:* zit. nach Mayr. — 16. *Deutschmann:* Lokalisation d. Lgr. am Auge. Münch. med. Wschr. **1910**, Nr 19, S. 1086. — 17. *Drope:* Lgr. des Verdauungsschlauches. Virchows Arch. **259**, 147. — 18. *Düring:* Zur Pathologie u. Klinik d. Lgr. Dtsch. Arch. klin. Med. **127** (1918). — 19. *Dutoit:* zit. nach. Mayr. — 20. *Eichhorst:* zit nach Düring. — 21. *Esau:* Diagnostische Erwägungen bei retroperitonealen Tumoren. Arch. klin. Chir. **149**, 563 (1928). — 22. *Fabian:* Die Lgr. (Paltauf-Sternberg). Sammelreferat im Zbl. Path. **22** (1911). — 23. *Farkas:* Zur Kasuistik der akuten Lgr. Med. Klin. **1927**, Nr 43, S. 1643. — 24. *Feller:* Atypische Lgr. Wien. klin. Wschr. **1930**, Nr 17, S. 540. — 25. *Fischer, W.:* Genitalkrankheiten u. Lgr. der Parotis. Dtsch. Z. Chir. **197**. — 26. *Fraenkel* und *Much:* Über die Hodkinsche Krankheit etc. Z. Hyg. **67** (1910). — 27. *Frank:* zit. nach Schretzenmayr. — 28. *Freifeld:* Lipoidzellige Hyperplasie bei Lgr. Virchows Arch. **277**, 595 (1930). — 29. *Galland:* zit. nach Mayr. — 30. *Glanzmann:* Über Lgr., Lymphosarkom etc. Dtsch. Arch. klin. Med. **118** (1916). — 31. *Goldschmidt* und *Isaac:* Endothelhyperplasie als Systemerkrankung. Dtsch. Arch. klin. Med. **138**, 291. — 32. *Graetz:* Zur Kenntnis von Sternbergs sog. eigenartiger Tuberkulose etc. Beitr. Klin. Tbk. **15**, 255 (1910). — 33. *Gsell:* Atypische Lgr. Beitr. path. Anat. **81**, 426 (1928). — 34. *Harbitz:* Lymphogranulomatosis maligna-preliminary stages, Boundery cases, atypical (new?) formes. Transact. 4 scand path. congr. 1929. Acta path. scand. (Kopenh.) 1930, Suppl. V, S. 75. — 35. *Hauck:* Beitrag zur Kenntnis der Lgr. Zbl. Path. **29**, 225 (1918). — 36. *Hecker* und *Fischer:* Zur Kenntnis der Lgr. Dtsch. med. Wschr. **1922**, 15/16. — 37. *Heissen:* Zur Klinik der akuten Lgr. Klin. Wschr. **35**, 1640 (1923). — 38. *Helen, Heyden* und *Apfelbach:* Intestinal lymphogranulomatosis. Arch. Path. a. labor. Med. **4** (1927). — 39. *Hirsch:* zit. nach Mayr. — 40. *Hirschfeld* und *Isaac:* Über Hodgkinsche Krankheit mit akutem Verlauf. Med. Klin. **1907**, 158. — 41. *Hofbauer:* Zur Frage der Genese des akuten Milztumors. Wien. klin. Wschr. **1905**. — 42. *Hoffmann:* Lgr. mit pemphigus-artigem Ex- und Enanthem. Dtsch. med. Wschr. **1915**. — 43. *Holler* und *Paschkis:* Zur Kasuistik der splenomegalen Lgr. Wien. Arch. inn. Med. **14**, 149 (1927). — 44. *Königstein:* zit. nach Düring. — 45. *v. Koranyi:* Atypische Lokalisation der Lgr. Klin. Wschr. **1930**, 426. — 46. *Kraus:* Lgr. Berl. klin. Wschr. **1918**, Nr 30. — 47. *Kuhlmann:* Über ein besonderes Krankheitsbild der Lgr. Med. Klin. **18**, 661 (1925). — 48. *Kühnau* etc.: Isolierte Lgr. der Milz. Zbl. Chir. **40**, (1920). — 49. *Kusunoki;* Über plasmacellul. Granulom. Virchows Arch. **215**, 184 (1918). — 50. *Letterer:* zit. nach Akiba. — 51. *Lind-Tore:* Gibt die Sternberg Lokali-

sation in den Lungen ein besonderes Krankheitsbild? Brauers Beitr. Klin. Tbk. **66**, 415 (1927). — 52. *Lubarsch:* Über Lgr. Berl. klin. Wschr. **1918**, Nr 30, S. 708. — 53. *Lubarsch:* Zur Kenntnis der atypischen Lgr. — Zbl. Path. Sonderband zu **33**, 161 — 54. *Maresch:* Über ein plasmacelluläres Lymphogranulom. Verh. dtsch. path. Ges. **1909**, 257. — 55. *Martens:* Lgr. d. Pankreas. Zbl. Chir. **1926**, Nr 30. — 56. *Mayr:* Zur Kasuistik der Lgr. Inaug.-Dissertation München 1913. — 57. *Merck:* Das Wesen eines Falles von Hodgkinscher Krankheit. Virchows Arch. **230**, 139 (1921). — 58. *Meyer, O.:* Beitrag zur Klinik, Patholog. u. pathol. Anat. des malignen Granuloms. Frankf. Z. Path. **8**, 349 (1911). — 59. *Meyeringh:* Über einen Fall von Lgr. etc. Zbl. Chir. **176**, 185. — 60. *Miller:* Über isolierte Lipoidzellen-Hyperplasie der Lymphdrüsen. Verh. dtsch. path. Ges. 1923, Göttingen. — 61. *Müller:* zit. nach Schretzenmayr. — 62. *Naegeli:* Über Lgr. Jkurse ärztl. Fortbildg **16**, 14 (1925). — 63. *Naegeli:* Lgr. Knoten i. d. Lunge. Blutkrankheiten, 4. Aufl. Berlin: Julius Springer 1923. — 64. *v. Nothafft:* zit. nach Mayr. — 65. *Nikoleff* u. *Zimbor:* Beitrag zur Frage d. Lgr. Z. Kinderheilk. **48**, 678 (1930). — 66. *Palma:* zit. nach (Schretzenmayr) Hecker und Fischer. — 67. *Paul* und *Markus:* zit. nach Schretzenmayr. — 68. *Peiser:* Zur Kasuistik der akuten Lgr. Med. Klin. **1913**, Nr 42. — 69. *Pel-Ebstein:* Chronisches Rückfallfieber. Berl. klin. Wschr. **1887**, Nr 31. — 70. *Pick:* Morbus Gaucher. Virchows Arch. **254**, 782 (1925). — 71. *Pissarewa:* Lgr. des Verdauungstraktes. Arch. klin. Chir. **149** (1927). — 72. *Pratt:* zit. nach Schretzenmayr. — 73. *Ransi:* zit. nach Mayr. — 74. *Reed:* zit. nach Mayr. — 75. *Reinstorff:* Beitrag zur Kenntnis der atypischen Lgr. Frankf. Z. Path. **38**, 480 (1929). — 76. *Rieder:* zit. nach Esau. — 77. *Rosenfeld:* Zur Lehre von der Hodgkinschen Krankheit. Berl. klin. Wschr. **1911**, Nr 49. — 78. *Rosenthal:* Über die larvierte Form der Hodgkinschen Krankheit. Berl. klin. Wschr. **1913**, 2382. — 79. *Russel:* Drei bemerkenswerte Fälle von Lgr. Beitr. path. Anat. **58**, 516. — 80. *Sahli:* zit. nach Schretzenmayr. — 81. *Salomon:* zit. nach Mayr. — 82. *Schlagenhaufer:* Beitrag zur pathol. Anatomie der Granulomatosis des Magen-Darm-Kanals. Virchows Arch. **227**, 74 (1919). — 83. *Schmincke:* zit. nach Mayr. — 84. *Schretzenmayr:* Die neuen Auffassungen über Lgr. Inaug.-Diss. Rostock 1929. — 85. *Schridde:* zit. nach Hecker und Fischer. — 86. *Schwenkenbecher* und *Fischer:* Fall von chronisch-rekurrierendem Fieber. Sitzg. d. wissenschaftl. Vereinigung am städt. Krankenhaus Frankf. a. M.; Münch. med. Wschr. **1911**, 4, S. 220. — 87. *Sternberg:* Über eine eigenartige Tuberkulose etc. Z. Heilk. **19**, 21 (1898). — 88. *Sternberg:* Diskussion über Benda. Verh. dtsch. path. Ges. 7. Tagg. 1904, S. 129. — 89. *Sternberg:* Über Lgr. Klin. Wschr. **1925**, Nr 12. — 90. *Sternberg:* Zur Frage der atypischen Lgr. Beitr. path. Anat. **87**, 257 (1931). — 91. *Symmers:* zit. nach Schretzenmayr. — 92. *Terplan* und *Mittelbach:* Beitr. zur Lgr. Virchows Arch. **271**. 759 (1929). — 93. *Thiemer:* Isolierte Lgr. d. Magens. Z. Chir. **205**, 404 (1927). — 94. *Trousseau:* zit. nach Mayr. — 95. *Urchs:* Beitrag zur Kasuistik der Lgr. Virchows Arch. **244**, 276 (1923). — 96. *Vasant Khanolkar:* Un cas de lymphogr. atypique. Soc. anat. Paris-Annal. d'Anat. path. **7 I**, 125 (1930). — 97. *Vogt:* Granulomatosis plasmacellularis colli. Frankf. Z. Path. **10**, 129 (1912). — 98. *Winkelbauer* und *Priesel:* Plaeentare Übertragung d. Lgr. Wien. klin. Wschr. **1926**, 405. — 99. *Yamasaki:* Zur Kenntnis der Hodgkinschen Krankh. Z. Heilk. **25**, 269. — 100. *Zeepa:* zit. nach Schretzenmayr. — 101. *Ziegler:* Die Hodgkinsche Krankheit. Jena 1911. — 102. *Ziegler:* Die Lgr. Erg. inn. Med. **32**, 46 (1927).

Printed in Germany.

Zum Schluß möchte ich Herrn Prof. Jaffé für die liebenswürdige Überlassung des Themas, für die große Zahl der mir zur Verfügung gestellten mikroskopischen Präparate und für die mir bei Abfassung der Arbeit freundlichst erteilten Ratschläge meinen besten Dank sagen.

Lebenslauf.

Am 26. Juni 1905 wurde ich, Hildegard Pfennigwerth, in Berlin-Schöneberg geboren, als Tochter des Fabrikbesitzers Paul Pfennigwerth und seiner Ehefrau Käthe, geb. Auerbach. Meine ganze Schulzeit absolvierte ich an der realgymnasialen Studienanstalt der Chamisso-Schule in Berlin-Schöneberg, woselbst ich Ostern 1926 mein Abiturientenexamen bestand. Bis auf ein Semester in Marburg/Lahn im Sommer 1927 studierte ich an der Universität Berlin. Am 1. Mai 1929 bestand ich das ärztliche Vorexamen und am 26. August 1932 das ärztliche Staatsexamen dortselbst.